

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

0 123 585
A2

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 84400584.3

(51) Int. Cl.³: **A 61 L 15/03**
A 61 K 9/70

(22) Date de dépôt: 22.03.84

(30) Priorité: 24.03.83 FR 8304839

(43) Date de publication de la demande:
31.10.84 Bulletin 84/44

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: RHONE-POULENC SANTE
Les Miroirs 18 Avenue d'Alsace
F-92400 Courbevoie Cedex(FR)

(72) Inventeur: Haggiage, Johnny
72 rue du Fort St. Irénée
F-69005 Lyon(FR)

(72) Inventeur: Pusineri, Christian
33, rue des Fleurs
F-69360 Serezin du Rhône(FR)

(74) Mandataire: Pillard, Jacques et al,
RHONE-POULENC RECHERCHES Service Brevets
Pharma 25, Quai Paul Doumer
F-92408 Courbevoie Cedex(FR)

(54) Nouvelle forme transdermale de médicaments.

(57) Nouvelle forme transdermale de médicaments caractérisée en ce que le principe actif est dispersé dans un polymère thermoréversible non réticulé, filmogène homogène, avec un émulsifiant non ionique et éventuellement un copolymère hydrophobe et insoluble dans l'eau.

EP 0 123 585 A2

La présente invention concerne une nouvelle forme trans-dermale de médicaments.

Plus particulièrement, l'invention concerne une nouvelle forme galénique de médicaments choisis parmi les produits anti-
5 angoreux (dinitrate d'isosorbide, mononitrate-5 d'isosorbide, trinitrine), anti-émétiques (métopimazine, dimenhydrinate), anticholinergiques (scopolamine), anti-inflammatoires non stéroïdiens (kétoprofène), anti-inflammatoires stéroïdiens (prednisolone, dexaméthazone), anti-hypertenseurs (clonidine), bêta-bloquants (acébutolol), vasodilatateurs (nicergoline), neuroleptiques (phénothiazines), tranquil-
10 lisants (benzodiazépines, suriclone, suproclone), bronchodilatateurs (phénylpropanolamine), anti-spasmodiques (bromure de butylhyoscine) ou les hormones (estradiol).

Ces médicaments, actifs à des doses relativement faibles,
15 nécessitent, pour présenter un maximum d'efficacité, d'être libérés progressivement dans l'organisme. Généralement ces médicaments sont utilisés sous forme de comprimés, de tablettes administrables par voie orale ou sublinguale ou de suppositoires. Utilisés sous cette forme les médicaments ont une durée d'action relativement courte,
20 qui, pour certains d'entre eux, peut être inférieure à 1 heure. Un traitement continu nécessite la prise de produit à des intervalles de temps bien précis sans pour autant obtenir une action régulière. Il est particulièrement important de pouvoir disposer de formes galéniques qui assurent une libération continue et contrôlée
25 du principe actif dans l'organisme de façon à avoir un effet aussi constant que possible pendant une période déterminée pouvant atteindre plusieurs heures ou même plusieurs jours.

A cet effet, il a été proposé des compositions agissant par absorption percutanée dans lesquelles les doses administrées
30 peuvent être facilement contrôlées et qui libèrent de façon régulière le principe actif dans l'organisme. De telles formes galéniques facilitent l'administration du principe actif. Elles permettent un accès direct à la circulation systémique sans passage par le tractus

gastro-intestinal et elles évitent l'effet de premier passage.

Divers systèmes ont été proposés pour la réalisation de compositions transdermales.

Par exemple, selon le brevet américain 3 797 494, la
5 régulation du relargage est assurée par une membrane microporeuse.
Le système est constitué d'une partie réservoir contenant le produit
actif, d'une membrane micropore et d'un adhésif pour fixer le
système sur la peau.

Il peut être aussi utilisé, comme décrit par exemple dans
10 la demande de brevet européen 13606, un système ne comportant pas
de membrane microporeuse, la peau du patient faisant office de
membrane régulatrice de débit. Le principe actif est contenu dans un
système à base d'alcool polyvinylique et de gel hydrosoluble à base
de polyvinylpyrrolidone.

15 D'autres préparations sont décrites dans lesquelles sont
utilisés des réticulats de silicones ou de polymères élastomériques
comme, par exemple, dans les brevets français 2 497 457 ou américain
4 336 243.

Ces différents systèmes peuvent présenter des difficultés
20 technologiques de mise en oeuvre ou procurent des résultats qui sont
fonction de la sensibilité du patient, la peau faisant office de
membrane régulatrice.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet
de la présente invention, que les membranes microporeuses pouvaient
25 être avantageusement remplacées par des membranes homogènes dont
l'hydrophilie variable permet de contrôler la cinétique de libération
du principe actif.

Les nouvelles formes transdermales selon l'invention se
différencient des systèmes connus par la nature des constituants et
30 par la possibilité de réguler les cinétiques de libération du principe
actif selon un processus qui ne fait pas appel à l'utilisation d'une
membrane microporeuse.

Dans les nouvelles formes transdermales, le principe actif
est dispersé sous forme cristallisée et/ou, de préférence, solubilisé
35 dans une matrice élastomère homogène avec un agent amphiphile non ionique.
En faisant varier le caractère hydrophile du mélange, il est possible
de déterminer et de contrôler la vitesse de relargage du principe actif.

Par ailleurs, il est possible d'ajouter au mélange des copolymères séquencés ou greffés dont une des séquences ou un des greffons est incompatible avec la matrice et présente une énergie de surface faible (inférieure ou égale à 30 erg/cm²). Ces séquences ou greffons conduisent à un enrichissement de la surface en copolymère en formant une membrane homogène qui permet un contrôle complémentaire du relargage favorisant l'obtention d'une cinétique de libération d'ordre zéro. Ces composés sont, par exemple, des copolymères séquencés ou greffés à base de polydiméthylsiloxane.

Pour la réalisation des formes transdermales selon l'invention il est particulièrement avantageux d'utiliser des polymères thermo-réversibles, non réticulés, filmogènes, insolubles dans l'eau mais éventuellement miscillables dont il est possible de faire varier le caractère hydrophile. Les films obtenus à partir de ces polymères gonflent en présence d'eau (sous forme de liquide ou de vapeur) et le taux de gonflement peut être ajusté par la balance hydrophile-lipophile de la matrice, de l'additif et du produit actif.

A cet effet, conviennent plus spécialement des copolymères polyuréthane-polyoxyéthylèneglycol (POEG)-polyoxypropylèneglycol (POPG). Il peut être avantageux d'utiliser des polyuréthanes à base polyéther ou polyester tels que des polytétraméthylèneglycols, des polycaprolactones ou des polyadipates qui sont des produits commercialisés en particulier sous les noms de Pellethane, d'Estane ou de Quinn. D'autres élastomères thermoréversibles peuvent également être utilisés tels que les polyamides, les polyesters, les polyéthers ou les polyoléfines.

D'une manière générale, le caractère hydrophile (ou hydrophobe) d'un copolymère peut être déterminé par le taux de gonflement en atmosphère humide de la manière suivante :

Un échantillon préalablement pesé est placé en atmosphère humide saturée pendant au moins une nuit à une température voisine de 20°C. Le poids de l'échantillon gonflé permet de calculer le taux d'hydratation qui est directement lié à l'hydrophilie du polymère.

Par exemple, dans le cas de copolymères polyuréthane-POEG-POPG, le caractère hydrophile sera fonction du rapport POEG/POPG.

Dans ce cas, le copolymère est hydrophile lorsque le rapport POEG/POPG est supérieur à 1 et il est hydrophobe lorsque le rapport POEG/POPG est inférieur à 1, la caractéristique hydrophile ou hydrophobe étant plus ou moins importante selon la valeur exacte du rapport.

5 La dispersion du principe actif dans la matrice polymérique est assurée au moyen d'émulsifiants non ioniques, compatibles avec la matrice polymérique et avec le principe actif, lesdits émulsifiants étant généralement ceux utilisés en cosmétologie et en pharmacie comme ingrédients pour des crèmes, des laits ou des pommades
10 ou comme agents gélifiants ou dispersants ou comme excipients pour suppositoires. Ces émulsifiants non ioniques, à base de polymères glycoliques ou glycéroliques, sont en général des condensats de polyoxydes d'éthylène avec des acides gras ou des alcools gras, des esters de sorbitane, des triglycérides à fonction hydroxyles libres,
15 des monoglycérides polypropylèneglycol ou des esters de polyglycérol. Parmi ces émulsifiants non ioniques peuvent être en particulier utilisés des produits fabriqués et commercialisés par exemple par la Société Gattefosse tels que le Plurol stéarique (palmitostéarate de polyglycérol), le Plurol isostéarique (isostéarate de polyglycérol),
20 le Sucro-ester WE 15 (monopalmitate de saccharose), le Labrafil CS 2735 (glycéride oléique polyoxyéthylène), le Transcutol (éther monoéthylrique du diéthylèneglycol) ou le Labrasol (glycérides C₈-C₁₀ polyoxyéthylénés). Ces composés amphiphiles peuvent servir également de vecteurs de passage transdermique.

25 Ces émulsifiants non ioniques se différencient essentiellement par leur balance hydrophile-lipophile (HLB) et par leur température de fusion.

 La cinétique de relargage du principe actif peut être déterminée en mesurant en fonction du temps la quantité cumulée de
30 produit libéré dans un volume de liquide, à partir d'un film collé sur un support immergé dans le liquide selon la méthode de S. Borodkin et E.F. Tucker, J. Pharm. Sci., 64 (8) 1289-94 (1975). Le produit actif diffuse à travers la matrice avec une vitesse qui dépend essentiellement de la nature du polymère et de l'additif
35 utilisé, mais qui est aussi fonction d'autres mécanismes tels que la dissolution du produit, lorsqu'il est cristallisé, ou le gonflement de la matrice.

D'après la loi de Fick, la quantité cumulée de produit libéré en fonction du temps peut être exprimée de la façon suivante :

$$Q = \sqrt{D(2A - C_s)C_p \cdot t} = k_r \sqrt{t}$$

5 Dans cette formule,

Q représente la quantité cumulée de produit relargué par unité de surface (mg/cm²)

A représente la quantité de produit dans la matrice polymérique par unité de volume (mg/cm³)

10 Cs et Cp représentent la solubilité du produit dans le liquide et la matrice

et D représente le coefficient de diffusion du produit dans la matrice.

15 La représentation de cette fonction se traduit par une droite dont la pente (kr) est proportionnelle à la vitesse initiale de relargage du produit actif.

L'étude de l'influence des différents paramètres sur la valeur de kr permet de déterminer la composition de la forme transdermale adaptée à l'effet recherché.

20 A titre indicatif, l'influence des différents paramètres peut être étudiée de la manière suivante lorsque l'on utilise comme principe actif le dinitrate d'isosorbide et comme copolymère un copolymère polyuréthane-POEG-POPG et divers émulsifiants.

1° Influence de l'hydrophilie du copolymère

25 On prépare des films constitués de copolymères polyuréthane-POEG-POPG dans lesquels les rapports POEG/POPG sont 75/25, 50/50 et 25/75 contenant 10 % en poids d'un émulsifiant non ionique (Plurol stéarique) et 10 % en poids de dinitrate d'isosorbide et on mesure la quantité cumulée de produit actif libéré en fonction du
30 temps.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau I.

TABLEAU I

Polyuréthane - POEG-POPG $R = \frac{\text{POEG}}{\text{POPG}}$	k_r $\text{mg/cm}^2 \cdot \text{h}^{1/2}$	temps de latence t_1 (heure)
75/25	1,06	0
50/50	0,6	0,3
25/75	0,5	0,77

Ces résultats montrent que la vitesse de libération est plus élevée pour un polymère hydrophile (POEG/POPG = 75/25) que pour un polymère hydrophobe (POEG/POPG = 25/75).

10 Par ailleurs d'autres mesures montrent que le polymère le plus hydrophile reprend jusqu'à 68 % de son poids en eau tandis que le plus hydrophobe n'en reprend que 20 % environ.

Dans tous les cas, la reprise en eau s'accompagne de la cristallisation du dinitrate d'isosorbide dans la matrice polymérique.

15 2° Influence de la nature de l'émulsifiant non ionique

On prépare des films constitués du copolymère polyuréthane POEG-POPG dans lequel le rapport POEG/POPG est égal à 75/25, des émulsifiants non ioniques et 10 à 20 % de dinitrate d'isosorbide. On mesure la quantité cumulée de produit actif libéré en fonction

20 du temps.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau II.

TABLEAU II

Emulsifiant non ionique	% d'émulsifiant en poids	dinitrate d'iso sorbide (%)	épaisseur du film (mm)	kr	temps de latence (h)
5 Sucro-ester WE 15 (solide)	10	20	0,12	0,27	0
	20	10	0,21	0,83	0,13
	10	10	0,17	0,63	0
Plurol stéarique (cire)	10	10	0,11	0,92	0
	10	10	0,12	1,06- 1,23	0
10 Labrafil CS 2735 (liquide huileux)	10	10		0,95- 1,1	0,18
	20	10	0,1	0,72	0,13
Plurol isostéari- que (liquide)	20	20	0,16		0
	20	10	0,17		0

De ces résultats il ressort que la vitesse d'élution du dinitrate d'isosorbide est influencée par le caractère lipophile et l'état physique (solide ou liquide) de l'émulsifiant utilisé.

15 Ainsi le Sucro-ester WE 15, bien que très hydrophile (balance hydrophile-lipophile = 15), ralentit la vitesse d'élution du dinitrate d'isosorbide. Avec le Labrafil CS 2735 (balance hydrophile-lipophile = 3-4), la vitesse d'élution est plus faible qu'avec le Plurol-stéarique (balance hydrophile-lipophile = 9-10),
20 avec un temps de latence de 0,13 à 0,18 heure. Le temps de latence important est lié à la difficulté de gonflement du polymère.

L'addition de Plurol-isostéarique comme agent émulsifiant conduit à une augmentation de l'hydrophilie du polymère qui se traduit par un gonflement du polymère.

3° Influence de la concentration en dinitrate d'isosorbide

On prépare trois films à base de copolymère polyuréthane-POEG-POPG contenant 10 % de Plurol stéarique comme émulsifiant et respectivement 10, 20 et 30 % de dinitrate d'isosorbide. On mesure la quantité cumulée de produit actif libéré en fonction du temps.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau III.

TABEAU III

Film	Dinitrate d'isosorbide %	Epaisseur du film (mm)	kr mg/cm ² . h ^{-1/2}
N° 1	10	0,23	0,85
N° 2	20	0,20	1,15 - 1,3
N° 3	30	0,20	1,1

De ces résultats il ressort que le dinitrate d'isosorbide est relargué pratiquement avec une même vitesse initiale, indépendamment de la quantité initiale de produit actif.

Le film de copolymère contenant 30 % de dinitrate d'isosorbide présente des difficultés de stockage. En effet, une concentration trop élevée en dinitrate d'isosorbide entraîne une cristallisation du produit actif au contact de l'humidité de l'air.

Pour améliorer la cinétique de libération du principe actif, il est particulièrement avantageux d'ajouter à la matrice polyuréthane-POEG-POPG un composé hydrophobe migrant à la surface en formant une membrane homogène. Il est particulièrement intéressant d'utiliser un copolymère polydiméthylsiloxane-polyoxyéthylèneglycol dans lequel la séquence polydiméthylsiloxane est hydrophobe et migre à la surface pour former une membrane homogène tandis que la séquence polyoxyéthylèneglycol apporte une compatibilité avec la matrice.

Pour mettre en évidence l'intérêt de l'adjonction d'un copolymère hydrophobe compatible, il est possible de réaliser des films contenant des émulsifiants de même hydrophilie, l'un liquide (Plurol-isostéarique), l'autre solide (Plurol stéarique) et des quantités croissantes d'additifs telles que 0, 10 et 30 %. L'influence de l'additif est déterminée en mesurant la quantité de principe actif libéré en fonction du temps. En particulier, en utilisant comme émulsifiant le Plurol stéarique et une quantité de polydiméthylsiloxane-polyoxyéthylèneglycol voisine de 30 %, la quantité cumulée de produit actif libéré en fonction du temps se traduit par une droite dans le cas où le principe actif est le dinitrate d'isosorbide.

Selon la présente invention, les nouvelles formes transdermales peuvent être obtenues en ajoutant à un mélange du copolymère élastomère et d'un solvant organique, tel que le diméthylformamide, la méthyléthylcétone, le dioxanne, la méthylisobutylcétone, un mélange du principe actif et de l'émulsifiant non ionique en proportion déterminée. Le mélange est alors coulé, selon une technique connue, sur un support approprié, tel qu'une plaque de verre ou un support à adhérence contrôlée tel que du papier siliconé, après avoir éliminé, par évaporation sous pression réduite, une partie du solvant. Le film obtenu est alors séché sous pression réduite de façon à éliminer la totalité du solvant, en particulier dans le cas d'un solvant à point d'ébullition élevé.

Le mélange du copolymère et d'un solvant organique est préparé en agitant le copolymère élastomère et éventuellement le copolymère hydrophobe dans un solvant organique, tel que le diméthylformamide, à une température supérieure à 50°C de façon à obtenir un mélange homogène qui se présente en général sous forme d'un collodion. Généralement le mélange obtenu contient 5 à 30 % en poids du copolymère ou du mélange de copolymères.

Le mélange du principe actif et de l'émulsifiant non ionique est préparé à partir d'une solution du principe actif dans un solvant organique convenable tel que l'alcool ou l'éther éthylique à laquelle est ajouté l'émulsifiant non ionique. Le mélange du principe actif et d'émulsifiant non ionique dans la proportion désirée est obtenu après évaporation du solvant éventuellement sous pression réduite.

Par exemple, avec le dinitrate d'isosorbide, il peut être avantageux de préparer des films à base de polyuréthane contenant 5 à 20 % de dinitrate d'isosorbide, 5 à 30 % d'émulsifiant non ionique et éventuellement 1 à 30 % de l'additif

5 hydrophobe, en poids par rapport au polymère mis en oeuvre.

Pour la mise en oeuvre des formes transdermales selon l'invention, il est nécessaire que les films ainsi préparés soient en contact aussi parfait que possible avec la peau. A cet effet, un adhésif pouvant avoir des propriétés des membranes homogènes, 10 tel qu'un adhésif silicone, peut être appliqué à la surface du film par réticulation en présence d'un catalyseur convenable.

D'autres adhésifs peuvent être utilisés tels que par exemple ceux qui sont décrits dans le brevet américain US 3 797 494. Eventuellement, l'adhésif peut contenir du principe actif. Les adhésifs 15 peuvent être appliqués par dépôt ou par transfert.

Par ailleurs, les films contenant le principe actif peuvent être recouverts sur les faces non en contact avec la peau de matériaux imperméables au relargage du principe actif qui peuvent, en outre, servir au maintien du dispositif sur la peau.

20 A titre indicatif, l'efficacité des formes transdermales selon la présente invention dans lesquelles le principe actif est le dinitrate d'isosorbide peut être mise en évidence chez l'animal et plus particulièrement chez le porc.

6 porcs de poids homogène sont répartis en 3 groupes de 25 2 animaux. Dans chaque groupe, un animal reçoit une dose déterminée et l'autre une dose double.

Le groupe A reçoit une crème de référence à 10 % de dinitrate d'isosorbide.

30 Le groupe B reçoit un film à base de copolymère polyuréthane-POEG-POPG (75/25) et d'émulsifiant Plurol stéarique (10 %) et le groupe C reçoit un film à base de copolymère polyuréthane-POEG-POPG (75/25) et d'émulsifiant Labrafil CS 2735 (10 %).

Un animal d'un groupe reçoit 100 mg de dinitrate d'isosorbide et l'autre 200 mg de dinitrate d'isosorbide.

Pour chaque groupe d'animaux un prélèvement de sang de 5 à 10 cm³ est effectué avant l'administration de la dose puis à intervalles réguliers jusqu'à 8 heures après l'administration.

Le sang recueilli sur héparinate de lithium est placé
5 à +4°C avant d'être centrifugé à 4500 tours/minute pendant 10 minutes.

Le plasma est ensuite conservé à -20°C jusqu'au moment du dosage du dinitrate d'isosorbide par une méthode qui fait appel à la chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire avec
10 détection par capture d'électrons selon une technique dérivée de celle de H. LAUFEN et coll., J. Chromatog., 146, 457 (1978).

Les films transdermiques sont évalués par rapport à la crème de référence sur :

- l'évolution des concentrations plasmatiques de dinitrate
15 d'isosorbide au cours du temps
- les aires sous les courbes AUC donnant les concentrations de dinitrate d'isosorbide en fonction du temps.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau IV.

TABLEAU IV

Concentrations plasmatiques de dinitrate d'isosorbide (DNIS) (ng/ml) obtenues à l'aide des 3 modes d'administration transcutanée étudiés.
Quantités de DNIS résorbé (exprimées par l'aire sous les courbes AUC) à partir des 3 modes d'administration transcutanée étudiés.

Référence traitements	Traitement A crème		Traitement B (émulsifiant Plurol)		Traitement C (émulsifiant Labrafil)	
Doses de DNIS absorbées	100 mg	200 mg	13,4	47,9	28	83
"Débit" de DNIS (µg/mn)	208,3	416,7	27,9	99,8	58,3	172,9
Porc n° (sexe ; poids)	2 F - 27,7 kg	3 F - 28,4 kg	4 F - 27,7 kg	5 M - 28,5 kg	6 M - 24,4 kg	7 M - 25,3 kg
Temps de prélèvements	Concentrations plasmatiques de dinitrate d'isosorbide (ng/ml)					
0	0	0	0	0	0	0
1 h	3,60	42,65	0	0,65	0	0
2 h	7,10	7,40	1,20	0,40	1,0	1,85
4 h	5,60	8,95	17,30	5,55	2,85	1,30
6 h	6,95	10,25	2,25	2,05	2,75	1,25
8 h	3,15	10,45	1,60	2,10	1,75	1,90
AUC _{0→8 h} (h.ng.ml ⁻¹)	42,50	102,60	42,50	18,55	14,45	9,78
AUC _{0→8 h} la dose normée à 1 mg (n.ng.ml ⁻¹)	0,425	0,513	3,172	0,387	0,516	0,118
AUC _{0→8 h} la dose et normée à dose et poids	11,77	14,57	87,86	11,03	12,59	2,98

* calculées selon la relation
$$= \frac{AUC_{0 \rightarrow 8h}}{Dose/poids} = \frac{AUC_{0 \rightarrow 8h} \times poids}{Dose}$$

Les résultats montrent en particulier que les films et la crème essayés s'opposent, en premier lieu, par la quantité de dinitrate d'isosorbide absorbée. En effet, si la résorption en 8 heures est totale pour la crème elle n'est que de 15 à 25 % pour les films.

L'absorption est plus importante à partir des films contenant du Labrafil. Cette différence sur les doses absorbées se retrouve aussi sur les concentrations plasmatiques de dinitrate d'isosorbide. Par ailleurs ces concentrations atteignent pour tous les films essayés des niveaux qui se sont toujours révélés efficaces en thérapeutique humaine.

L'examen des quantités résorbées dans le plasma indique que la résorption à partir des films est d'autant plus efficace que la dose théorique est plus faible. En outre elle est plus importante avec l'émulsifiant Plurol stéarique qu'avec l'émulsifiant Labrafil.

En résumé les films étudiés produisent in vivo pendant au moins 8 heures, des concentrations plasmatiques circulantes de dinitrate d'isosorbide qui atteignent des niveaux qui se sont révélés efficaces en thérapeutique humaine et la libération du dinitrate d'isosorbide à partir du support se fait de manière prolongée.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

25 EXEMPLE 1

A partir d'une solution éthanolique de dinitrate d'isosorbide à 20 g/l (30 cm³), on prépare un mélange avec 0,6 g de Plurol stéarique. Après évaporation du solvant, on obtient un mélange de 0,6 g de dinitrate d'isosorbide et de 0,6 g d'émulsifiant non ionique.

On prépare un collodion en agitant 4,8 g de copolymère polyuréthane-POEG-POPG (POEG-POPG = 75/25) dans 48 cm³ de diméthylformamide à une température de 60°C pendant 5 heures.

On ajoute 1,2 g du mélange de dinitrate d'isosorbide et de l'émulsifiant non ionique dans 53 cm³ du collodion préparé précédemment. Après évaporation partielle du diméthylformamide sous pression réduite, le collodion est coulé sur une plaque de verre en utilisant une couleuse à main réglable.

Le diméthylformamide est évaporé sous pression réduite (200 mm de mercure ; 26,6 kPa) pendant 12 heures à 60°C.

On obtient ainsi un film d'aspect élastomérique qui est conditionné pour l'emploi après découpage en doses unitaires.

10 Le polymère polyuréthane/polyoxyéthylèneglycol-polyoxypropylèneglycol peut être préparé de la manière suivante :

On prépare le polyoxyéthylèneglycol fonctionnalisé en α,ω par un diisocyanate en faisant réagir à 80°C pendant 1,5 heure le diphenylméthanediiisocyanate (MDI) sur le polyoxyéthylèneglycol α,ω -dihydroxylé (PM = 1500) préalablement déshydraté sous pression réduite (0,2 mm de mercure ; 0,026 kPa) à 60°C en présence de malonitrile comme inhibiteur de réactions secondaires.

On prépare le polyoxypropylèneglycol fonctionnalisé en α,ω par un diisocyanate en faisant réagir pendant 40 minutes à 80°C le diphenylméthanediiisocyanate (MDI) sur le polyoxypropylèneglycol α,ω -dihydroxylé (PM = 2000) en utilisant comme catalyseur du "Stavinor" et du malonitrile comme inhibiteur de réactions secondaires.

25 Les deux masses réactionnelles sont ensuite diluées à 20 % dans le diméthylformamide pour stabiliser la réaction des groupements isocyanates sur les groupements hydroxyles.

Les deux solutions polymériques sont mélangées dans des proportions convenables et les polymères sont couplés au moyen de propane-1,2 diamine de telle sorte que le rapport amine/isocyanate soit égal à 0,95, ce rapport étant directement fonction de la masse moléculaire du polymère obtenu (71 000 daltons).

30 Le collodion à 20 % dans le diméthylformamide est versé dans l'eau à 1 % de chlorure de sodium. Le polymère est récupéré par centrifugation puis lavé 2 fois à l'eau distillée et enfin séché dans une étuve à 50°C sous pression réduite (200 mm de mercure ; 26,6 kPa).

EXEMPLE 2

On dissout 4,8 g de polymère commercialisé sous le nom de Pellethane 2102-75 dans 46 g de diméthylformamide.

5 A partir d'une solution éthanolique de dinitrate d'isosorbide à 20 g/l (30 cm³), on prépare un mélange avec 0,6 g de Plurol stéarique. L'alcool est évaporé sous pression réduite (100 mm de mercure ; 13,3 kPa) à 50°C.

10 L'huile résiduelle est ajoutée au collodion de polymère préparé précédemment. Après homogénéisation, on obtient un collodion légèrement trouble dont la composition est la suivante :

diméthylformamide	88,5 %
polymère Pellethane 2102-75	9,2 %
dinitrate d'isosorbide	1,15 %
Plurol isostéarique	1,15 %

15 Le collodion est coulé sur une plaque sous forme d'un film dont l'épaisseur initiale est de 0,6 mm. Le diméthylformamide est évaporé sous pression réduite (100 mm de mercure ; 13,3 kPa) pendant 12 heures à 60°C.

20 On obtient un film légèrement trouble contenant 10 % de dinitrate d'isosorbide dans lequel on découpe des disques de 45 mm de diamètre.

En atmosphère d'eau saturée, la reprise d'humidité est voisine de 5 %.

25 La cinétique de relargage est effectuée en milieu aqueux et le dinitrate d'isosorbide libéré est dosé par HPLC. Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Temps (heures)	1	4	24	48	72
% de dinitrate d'isosorbide relargué	8,7	2,9	51	55,4	65,6

EXEMPLE 3

On opère de la même manière que dans l'exemple 2 mais en utilisant la méthyléthylcétone comme solvant, un polymère commercialisé sous le nom Estane et le Transcutol comme émulsifiant. On obtient un collodion légèrement trouble dont la composition est la suivante :

	méthyléthylcétone	67 %
	polymère Estane	23,1 %
	dinitrate d'isosorbide	3,3 %
10	Transcutol	6,6 %

Le collodion est coulé sur une plaque sous forme d'un film dont l'épaisseur initiale est de 1,25 mm. La méthyléthylcétone est évaporée sous pression réduite (100 mm de mercure ; 13,3 kPa) pendant 12 heures à 60°C.

On découpe des disques de 45 mm de diamètre contenant 10 % de dinitrate d'isosorbide qui sont hydratés en atmosphère saturée.

Les résultats de la cinétique de relargage en milieu aqueux sont rassemblés dans le tableau suivant :

20	Temps (heures)	1	4	24	48	72
	% de dinitrate d'isosorbide relargué	11,7	17,7	68	83,4	92,5

EXEMPLE 4

Dans 40 g de collodion composé de 28 g de méthyléthylcétone, 9,6 g d'Estane et de 2,4 g de Labrasol, on ajoute une solution constituée de 9 g de méthyléthylcétone, 3,2 g de kétoprofène et 0,8 g de Labrasol.

Après homogénéisation pendant 10 minutes à 45°C sous atmosphère d'azote, on obtient un collodion limpide dont la composition est la suivante :

méthyléthylcétone 69,8 %
 Estane 18,1 %
 kétoprofène 6,05 %
 Labrasol 6,05 %

5 Le collodion est coulé sur une plaque sous forme d'un film dont l'épaisseur initiale est de 1 mm. Après évaporation du solvant dans les conditions habituelles, on obtient un film homogène et transparent contenant 20 % de kétoprofène qui est transféré sur du papier siliconé.

10 On découpe des disques de 45 mm de diamètre. En atmosphère d'eau saturée, la reprise d'humidité est voisine de 69 %.

Les résultats de la cinétique de relargage du kétoprofène dans l'eau pure sont rassemblés dans le tableau suivant : (le dosage du kétoprofène est effectué par dosage en spectrographie ultra-
 15 violette à 255 nm)

Temps (heures)		0,5	1	4	6	22	30	93	105
% de kétoprofène relargué	1er essai	1,9	3,6	7,5	11,2	23	24,6	30,5	32,6
	2e essai	1,8	3,5	7,2	9,8	18,5	21,6	26	29,4
	3e essai	2,3	3,5	9,1	11,6	18,8	21,4	29,6	38,7

20 EXEMPLE 5

On prépare un collodion dont la composition est la suivante :

25 méthyléthylcétone 64,4 %
 éthanol 14,4 %
 eau 3 %
 Estane 11 %
 chlorhydrate d'acébutolol 3,6 %
 Labrasol 3,6 %

30 (Le chlorhydrate d'acébutolol étant soluble dans l'eau, il est nécessaire d'ajouter de l'éthanol et de l'eau pour obtenir un collodion homogène et transparent).

La préparation du film et son séchage sont effectués dans les conditions décrites dans l'exemple 2. On obtient un film translucide parsemé de cristaux qui contient 20 % de chlorhydrate d'acébutolol.

- 5 Les résultats de la cinétique de relargage du chlorhydrate d'acébutolol en milieu aqueux sont rassemblés dans le tableau suivant : (le dosage du chlorhydrate d'acébutolol est effectué par dosage en spectrographie ultra-violette à 235nm)

10	Temps (heures)		0,25	0,50	1	2
	% de chlorhydrate d'acébutolol relargué	1er essai	30,8	41,1	58,3	89,3
		2e essai	28,6	33,6	52,3	88,7
		3e essai	23,8	30,1	39	94,4

EXEMPLE 6

- 15 On prépare un collodion ayant la composition suivante :
- | | |
|-------------------------------|------|
| méthyléthylcétone | 58 % |
| éthanol à 95° | 12 % |
| Estane | 18 % |
| tartrate de nicergoline | 6 % |
| Labrasol | 6 % |

- 20 Le collodion est coulé sur une plaque sous forme d'un film dont l'épaisseur initiale est de 0,5 mm.

Après séchage dans les conditions habituelles, on obtient un film homogène quasiment transparent contenant 20 % de tartrate de nicergoline.

- 25 On découpe des disques de 45 mm de diamètre.

Les résultats de la cinétique de relargage du chlorhydrate de nicergoline en milieu aqueux sont rassemblés dans le tableau suivant : (le tartrate de nicergoline est dosé par spectrographie ultra-violette à 277 nm)

30	Temps (heures)		0,25	0,75	1,25	3,25
	% de tartrate de nicergoline relargué	1er essai	1,32	3,5	14,1	52,8
		2e essai	0,75	5,9	16,7	43,1

EXEMPLE 7

On prépare un collodion homogène ayant la composition suivante :

5	méthyléthylcétone	37,7 %
	chloroforme	37,7 %
	polymère	18,1 %
	métopimazine	2 %
	Labrasol	4,5 %

Le collodion est coulé sur une plaque sous forme d'un film dont l'épaisseur initiale est de 1 mm. Après séchage dans les conditions habituelles, on obtient un film légèrement jaune, homogène et translucide contenant 8,1 % de métopimazine.

On découpe des disques de 45 mm de diamètre.

Les résultats de la cinétique de relargage de la métopimazine en milieu aqueux sont rassemblés dans le tableau suivant : (la métopimazine est dosée par spectrographie ultra-violette à 263 nm)

20	Temps (heures)		0,5	1	4,5	6	21	45	142	190
	% de métopimazine relarguée	1er essai	0,36	1,3	4,7	5,1	12,1	27,3	60,2	75,3
		2e essai	0,50	3	4,7	5	15,7	23,5	69,2	78,3

EXEMPLE 8

Dans 437 cm³ de méthyléthylcétone on dissout 30 g de dinitrate d'isosorbide et 30 g d'émulsifiant non ionique (Labrasol). Dans la solution agitée vigoureusement on introduit 90 g de polyuréthane (Estane 5702) en granulés. L'agitation est maintenue pendant 1 heure. Le collodion ainsi obtenu est laissé au repos pendant 14 heures de façon à en éliminer les bulles.

Une épaisseur constante de collodion est étendue sur une bande de papier siliconé double face qui défile dans un tunnel de ventilation et dans un four chauffé à 70-80°C de façon à éliminer

efficacement le solvant par évaporation. Le complexe film actif/papier siliconé est roulé sur lui-même pour en permettre le stockage.

Le film actif ainsi préparé est ensuite collé par
5 transfert sur une bande de support protecteur du film actif (polyéthylène, PVC, Terphane éventuellement aluminisé et pigmenté).

Sur la partie active du film recouvert d'un support protecteur, on déposé par transfert un film d'adhésif préalablement préparé par enduction sur papier antiadhérent. On obtient ainsi un
10 complexe comportant une couche de support protecteur, le film actif, le film adhésif et le papier antiadhérent. Le film adhésif est constitué d'un matériau sensible à la pression tel que des copolymères d'esters d'acide polyacrylique ou polyméthacrylique, des alcoyléthers polyvinyliques, des polyuréthanes, des polyesters, des
15 polyamides, des copolymères d'éthylène-acétate de vinyle, des copolymères blocs styrène-isoprène, des gommes polyisobutylènes ou des résines silicones.

Le complexe ainsi préparé est ensuite découpé à l'emporte-pièce à la forme et à la taille désirée. Les "patches" ainsi obtenus
20 sont placés dans des sachets thermosoudés convenablement choisis pour un stockage prolongé.

Il peut être avantageux de découper le film actif avant
de le transférer sur le support protecteur puis de découper un
complexe (film adhésif) de surface plus grande que celle du film
25 actif afin d'obtenir une masse adhésive à la périphérie du film actif.

Le film adhésif peut être chargé en principe actif (1 à 10 %) afin d'éviter un temps de latence de libération du principe actif.

REVENDICATIONS

1 - Nouvelle forme transdermale d'un médicament caractérisée en ce que le principe actif est dispersé sous forme cristallisée ou solubilisé dans un polymère thermoréversible non réticulé
5 filmogène homogène insoluble dans l'eau, éventuellement avec un agent émulsifiant non ionique.

2 - Nouvelle forme transdermale selon la revendication 1 caractérisée en ce que le polymère thermoréversible homogène est un
10 copolymère polyuréthane-polyoxyéthylèneglycol-polyoxypropylèneglycol, un polyuréthane à base polyéther ou polyester de polytétraméthylèneglycol, polycaprolactone ou polyadipate, un polyamide, un polyester, un polyéther ou une polyoléfine.

3 - Nouvelle forme transdermale selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'émulsifiant non ionique est choisi parmi
15 les condensats de polyoxyde d'éthylène avec des acides gras ou des alcools gras, les esters de sorbitane, les triglycérides à fonction hydroxyles libres, les monoglycérides polypropylèneglycol et les esters de polyglycérol.

4 - Nouvelle forme transdermale selon la revendication 1
20 caractérisée en ce que l'émulsifiant non ionique est choisi dans le groupe constitué par le palmitostéarate de polyglycérol, l'isostéarate de polyglycérol, le monopalmitate de saccharose, le glycéride oléique polyoxyméthylène, éther monoéthylique du diéthylèneglycol et les glycérides C_8-C_{10} polyoxyéthylénés.

25 5 - Nouvelle forme transdermale selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle contient en plus un copolymère contenant une séquence hydrophobe migrant à la surface en formant une membrane homogène qui permet un contrôle complémentaire du relargage.

30 6 - Nouvelle forme transdermale selon la revendication 5 caractérisée en ce que le copolymère hydrophobe est un copolymère polydiméthylsiloxanne-polyoxyéthylèneglycol.

7 - Nouvelle forme transdermale selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle contient 10 à 20 % de principe actif et 10 à 20 % d'émulsifiant non ionique, en poids par rapport à la matrice élastomère mise en oeuvre.

5 8 - Nouvelle forme transdermale selon la revendication 5 caractérisée en ce qu'elle contient 5 à 20 % de principe actif, 5 à 30 % d'émulsifiant non ionique et 1 à 30 % de copolymère hydrophobe, en poids par rapport à la matrice élastomère mise en oeuvre.

10 9 - Nouvelle forme transdermale selon l'une des revendications 1 ou 5 caractérisée en ce que la composition est recouverte d'un adhésif.

15 10 - Nouvelle forme transdermale selon la revendication 1 caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi les antiangoreux, les antiémétiques, les anti-cholinergiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-inflammatoires stéroïdiens, les anti-hypertenseurs, les bêta-bloquants, les vasodilatateurs, les neuroleptiques, les tranquillisants, les bronchodilatateurs, les antispasmodiques et les hormones.

20 11 - Nouvelle forme transdermale selon la revendication 1 caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi le dinitrate d'isosorbide, le mononitrate d'isosorbide, la trinitrine, la métopimazine, le dimenhydrinate, la scopolamine, le kétoprofène, la prednisolone, la dexaméthazone, la clonidine, l'acébutolol, la
25 nicergoline, les phénothiazines neuroleptiques, les benzodiazépines tranquillisantes, la suriclone, la suproclone, la phénylpropanolamine, le bromure de butylhyoscine et l'estradiol.

30 12 - Procédé de préparation d'une forme transdermale selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on ajoute au copolymère élastomère éventuellement dans un solvant organique un mélange du principe actif et de l'émulsifiant non ionique en proportion déterminée, coule sur un support approprié le mélange obtenu éventuellement après évaporation partielle du solvant, puis sèche le film obtenu pour éliminer la totalité du solvant et le recouvre éventuellement
35 d'un adhésif.

- 13 - Procédé de préparation d'une forme transdermale selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'on ajoute à un mélange du copolymère élastomère et du copolymère hydrophobe éventuellement dans un solvant organique un mélange du principe
- 5 actif et d'émulsifiant non ionique en proportion déterminée, coule sur un support approprié le mélange obtenu éventuellement après évaporation partielle du solvant, puis sèche le film obtenu pour éliminer la totalité du solvant et le recouvre éventuellement d'un adhésif.
- 10 14 - Nouvelle forme transdermale selon l'une des revendications 1 ou 5 lorsqu'elle est conditionnée en dose unitaire pour son application en thérapeutique humaine.

REVENDECATIONS

- 1 - Procédé de préparation d'une forme transdermale d'un médicament caractérisé en ce que l'on ajoute à un polymère thermoreversible non réticulé, filmogène, insoluble dans l'eau, éventuellement dans un solvant organique, un mélange du principe actif et d'un émulsifiant non ionique en proportion déterminée, coule sur un support approprié le mélange obtenu, éventuellement après évaporation partielle du solvant, puis sèche le film obtenu pour éliminer la totalité du solvant et le recouvre éventuellement d'un adhésif.
- 2 - Procédé de préparation d'une forme transdermale d'un médicament selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on ajoute un copolymère contenant une séquence hydrophobe migrant à la surface en formant une membrane homogène qui permet un contrôle complémentaire du relargage, au polymère thermoreversible non réticulé, filmogène, insoluble dans l'eau.
- 3 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que le polymère thermoreversible homogène est un copolymère polyuréthane-polyoxyéthylèneglycol-polyoxypropylèneglycol, un polyuréthane à base polyéther ou polyester de polytétraméthylèneglycol, polycaprolactone ou polyadipate, un polyamide, un polyester, un polyéther ou une polyoléfine.
- 4 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que l'émulsifiant non ionique est choisi parmi les condensats de polyoxyde d'éthylène avec des acides gras ou des alcools gras, les esters de sorbitane, les triglycérides à fonction hydroxyles libres, les monoglycérides polypropylèneglycol et les esters de polyglycérol.
- 5 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que l'émulsifiant non ionique est choisi dans le groupe constitué par le palmitostéarate de polyglycérol, l'isostéarate de polyglycérol, le monopalmitate de saccharose, le glycéride oléique polyoxyméthylène, éther monoéthylique du diéthylèneglycol et les glycérides C₈-C₁₀ polyoxyéthylénés.

6 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que le copolymère contenant une séquence hydrophobe est un copolymère polydiméthylsiloxane-polyoxyéthylèneglycol.

7 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise 10 à 20 % de principe actif et 10 à 20 % d'émulsifiant non ionique en poids par rapport à la matrice élastomère mise en oeuvre.

8 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'on utilise 5 à 20 % de principe actif, 5 à 30 % d'émulsifiant non ionique et 1 à 30 % de copolymère hydrophobe en poids par rapport à la matrice élastomère mise en oeuvre.

9 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que le principe actif est choisi parmi les antiangoreux, les antiémétiques, les anticholinergiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-inflammatoires stéroïdiens, les anti-hypertenseurs, les bata-bloquants, les vasodilatateurs, les neuroleptiques, les tranquillisants, les bronchodilatateurs, les anti-spasmodiques et les hormones.

10 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que le principe actif est choisi parmi le dinitrate d'isosorbide, le mononitrate d'isosorbide, la trinitrine, la métopimazine, le dimenhydrinate, la scopolamine, le kétoprofène, la prednisolone, la dexaméthazone, la clonidine, l'acébutolol, la nicergoline, les phénothiazines neuroleptiques, les benzodiazépines tranquillisantes, la suriclone, la suproclone, la phénylpropanolamine, le bromure de butylhyoscine et l'estradiol.